

Supervivencia de pacientes adultos con leucemia mieloide aguda no promielocítica tratados con altas dosis de antraciclinas

Survival of adult patients with non-promyelocytic acute myeloid leukemia treated with high doses of anthracyclines

Yamilé Quintero Sierra^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-6872-4326>

Yusleidy Concepción Fernández¹ <https://orcid.org/0000-0003-1916-2336>

Carlos Hernández Padrón¹ <https://orcid.org/0000-0002-7625-1864> Adrián

Romero González¹ <https://orcid.org/0000-0002-5029-9616>

Ivis Macia Pérez¹ <https://orcid.org/0000-0002-9037-6823>

Rosa María Lam¹ <http://orcid.org/0000-0002-9909-3862>

¹Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba

* Autor para la correspondencia: rchematologia@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: La leucemia mieloide aguda es una enfermedad heterogénea caracterizada por la expansión clonal de precursores indiferenciados que provoca un fallo medular.

Objetivo: Analizar la supervivencia de los pacientes adultos con leucemia mieloide aguda no promielocítica tratados con altas dosis de antraciclinas en la inducción.

Métodos: Se realizó un estudio analítico, retrospectivo y longitudinal en 53 pacientes adultos menores de 60 años, tratados en el Instituto de Hematología e Inmunología, desde septiembre de 2013 hasta diciembre de 2018. Estos pacientes tenían diagnóstico de leucemia mieloide aguda no promielocítica y recibieron altas dosis de antraciclinas (daunorribicina) en el tratamiento de inducción.

Resultados: Las probabilidades de supervivencia global a los 12 meses fue mayor para el grupo de 19 a 29 años con 59 % y más baja para el de 40 a 49 años con 21 %. En cuanto a la probabilidad de supervivencia libre de evento fue de 65 %. Esta resultó mayor para los pacientes de los grupos de 19 a 29 años y de 30 a 39 años con 39 % y 40 %, respectivamente.



En el grupo de 40-49 años disminuyó hasta 20 %. En relación con la supervivencia global relacionada con los genes reordenados fue mayor para los pacientes que tenían los genes NPM1 y AML1-ETO y menor para los que tenían los genes FLT3 y BCR/ABL.

Conclusiones: Los grupos de edades y las alteraciones genéticas no modifican la supervivencia de los pacientes con leucemias mieloide aguda no promielocítica tratados con dosis altas de antraciclinas.

Palabras clave: leucemia mieloide aguda; supervivencia global; supervivencia libre de enfermedad.

ABSTRACT

Introduction: Acute myeloid leukemia is a heterogeneous disease characterized by the clonal expansion of undifferentiated precursors that causes bone marrow failure.

Objective: To analyze the survival of adult patients with non-promyelocytic acute myeloid leukemia treated with high doses of induced anthracyclines at induction.

Methods: An analytical, retrospective and longitudinal study was carried out with 53 adult patients younger than 60 years, treated at the Institute of Hematology and Immunology, from September 2013 to December 2018. These patients had a diagnosis of nonpromyelocytic acute myeloid leukemia and received high doses of anthracyclines (daunorubicin) under induction therapy.

Results: The probabilities of overall survival at 12 months were higher for the group of 19-29 years, accounting for 59%, and lower for the group of 40-49 years, accounting for 21%. In the age group of 19-29 years, the probability of event-free survival was 65% and the probability of disease-free survival was 44%. In the group of 40-49 years, it decreased to 27%; while in the group of 50-59 it increased, reaching 80%. Regarding overall survival associated with the rearranged genes, it was higher for the patients who had the NPM1 and AML1-ETO genes and lower for those who had the FLT3 and BCR/ABL genes.

Conclusions: Age groups and genetic alterations do not modify the survival of patients with non-promyelocytic acute myeloid leukemias treated with high doses of anthracyclines.

Keywords: acute myeloid leukemia; overall survival; disease-free survival.

Recibido: 06/08/2019

Aceptado: 24/12/2019



Introducción

La leucemia mieloide aguda (LMA) es una enfermedad heterogénea caracterizada por la expansión clonal de precursores indiferenciados que provoca un fallo medular.⁽¹⁾ Durante la evolución de este tipo de leucemia, la célula madre hematopoyética o célula progenitora sufre una serie de alteraciones genéticas que modifican en algún punto su sistema de señalización celular (receptor-segundo mensajero-proteína efectora).⁽¹⁾ Esto tiene como consecuencia cambios en la funcionalidad y expresión de proteínas, que son clave en procesos como proliferación, muerte y diferenciación celular.⁽¹⁾

Este tipo de leucemia aguda es la más frecuente en los adultos (80 % de las leucemias agudas); con una media de edad al diagnóstico de 68 años.⁽¹⁾ Su prevalencia es de 3,8 casos por 100 000 habitantes, la cual aumenta en la población de 65 años o más hasta 17,9 casos por 100 000 habitantes.⁽¹⁾

Según los datos del *Surveillance, Epidemiology and End Results* (SEER, por sus siglas en inglés) la incidencia anual de nuevos casos es de 4,2 por cada 100 000 habitantes.⁽²⁾ El porcentaje de nuevos casos en menores de 20 años es de 5,1 %, y entre los 65 y 84 años es de 46,5 %.⁽²⁾ En Estados Unidos durante el año 2019 se diagnosticaron 21 450 casos nuevos, con 10 920 defunciones.⁽³⁾

Cerca de 55 % de los pacientes con LMA tiene algún tipo de anormalidad citogenética que permite su clasificación en grupos de riesgo (favorable, intermedio o desfavorable) y, en ocasiones, orientar el tratamiento. Sin embargo, en los que tienen un cariotipo normal, el pronóstico aún parece incierto.⁽⁴⁾

La incorporación de marcadores moleculares ha permitido mejorar la estratificación del pronóstico de los pacientes con cariotipo normal y se hace necesaria en la actualidad para el manejo clínico de este subgrupo de enfermos.⁽⁴⁾ Las duplicaciones en tandem de FLT3 (FLT3-ITD) y las mutaciones de NPM1 o CEBP α condicionan de manera importante el pronóstico de los pacientes con cariotipo de riesgo intermedio. Su estudio permite diferenciar distintos subgrupos en cuanto al riesgo estimado de recidiva y la supervivencia libre de enfermedad (SLE).^(1,4) La alteración de FLT3-ITD se observa en la LMA con una prevalencia entre el 20 y 27 % y tiene un desenlace inferior, que se atribuye a una tasa más alta de recaída.^(1,3,4)



Los adelantos en el tratamiento de la LMA han dado lugar a tasas de remisión completa sustancialmente mejores.⁽⁵⁾ El tratamiento debe ser suficientemente intensivo para lograr esta remisión, ya que la remisión parcial no ofrece beneficios importantes de supervivencia.⁽⁶⁾ Se espera que alrededor de 60 a 70 % de los adultos con LMA logren un estado de remisión completa después de la terapia de inducción apropiada⁽⁶⁾ y que más de 25 % (cerca de 45 % de los que logran este tipo de remisión) sobrevivan 3 años o más y se curen.^(4,5,6)

Las tasas de remisión de LMA en adultos tienen una relación inversa con la edad, con una tasa esperada de remisión de más de 65% para los pacientes menores de 60 años. Hay datos que indican que una vez que se logra, es posible que la duración de la remisión sea más corta en los pacientes de edad más avanzada. El aumento de la morbilidad y mortalidad durante la inducción parece estar directamente relacionado con la edad.⁽⁶⁾

Otros factores pronósticos adversos son: la extensión al sistema nervioso central, la infección sistémica en el momento del diagnóstico, el recuento elevado de leucocitos ($> 100\,000/\text{mm}^3$), la LMA inducida por el tratamiento, y antecedentes de síndrome mielodisplásico u otro trastorno hematológico previo. Los pacientes con LMA que expresan el antígeno CD34 de células progenitoras o la glicoproteína P (producto al gen de resistencia múltiple a drogas) tienen un desenlace peor.^(4,6)

El tratamiento en la LMA de un paciente menor de 60 años debe ser a expensas de quimioterapia intensiva. En este contexto, hay nuevos datos que sugieren las altas dosis de daunorrubicina entre 80-100 mg/m² por 3 días en la inducción, asociado a la dosis estándar de arabinósido de citosina (Ara-C) durante 7 días. Esto constituye el esquema “3+7”, que tiene una mayor posibilidad de lograr mejores resultados, sobre todo un incremento en los índices de remisiones hematológicas más prolongados, no así en la modificación de la supervivencia global de la enfermedad.⁽⁷⁾

En el año 2013, se realizaron estudios en pacientes menores de 60 años, en los que la evolución para quienes recibieron daunorrubicina (90 mg/m²/dosis, con una dosis total de inducción de 270 mg/m²) fueron superiores a los de aquellos que recibieron dosis más tradicionales (45 mg/m²/dosis; con dosis total = 135 mg/m²) donde la tasa de remisión completa fue de 71 vs 57 % ($p < 0,001$) y la mediana de supervivencia fue de 24 vs 16 meses ($p = 0,003$).⁽⁸⁾

En Cuba se ha estado trabajando el uso de las altas dosis de antraciclinas, por varios grupos de investigadores e instituciones involucradas en el tratamiento de la LMA en el paciente



menor de 60 años, y en el año 2012 se informó el primer caso tratado en el país en el Hospital Clínico-Quirúrgico Hermanos Amejeiras.⁽⁹⁾

En el Instituto de Hematología e Inmunología desde el año 2013 se incorporaron las altas dosis de antraciclinas al tratamiento de inducción de la LMA no promielocítica en los pacientes adultos menores de 60 años, específicamente de daunorrubicina. Se analizaron 41 paciente entre septiembre de 2013 hasta diciembre de 2016, de los cuales el 56,1 % alcanzó la remisión completa con un solo ciclo de tratamiento y el 14,6 % de los pacientes necesitó realizar un segundo esquema de inducción para lograrla. En los pacientes evaluados no se reportaron eventos de cardiotoxicidad por antraciclinas durante el tratamiento, ni al año de culminado este.⁽¹⁰⁾

La supervivencia global de los pacientes con LMA, sigue siendo un reto para la mayoría de los grupos dedicados al estudio y tratamiento de esta enfermedad. La posibilidad de realizarle al paciente un trasplante de progenitores hematopoyéticos de preferencia alogénico, mejoraría las probabilidades de supervivencia de los casos con citogenética adversa e intermedia, y de los casos con alteraciones moleculares desfavorables.

A partir de los antecedentes descritos, el presente estudio tiene como objetivo analizar la supervivencia de los pacientes adultos con leucemia mieloide aguda no promielocítica tratados con altas dosis de antraciclinas (daunorrubicina) en la inducción, específicamente la relacionada con la supervivencia global, la supervivencia libre de eventos y de enfermedad, así como correlacionar estas con la edad al diagnóstico y las alteraciones moleculares de pronóstico favorable y desfavorable en los pacientes evaluados.

Métodos

Se realizó un estudio analítico, retrospectivo y longitudinal en pacientes adultos menores de 60 años, tratados en el Instituto de Hematología e Inmunología, entre septiembre de 2013 y diciembre de 2018. Estos pacientes tenían diagnóstico de leucemia mieloide aguda no promielocítica y recibieron altas dosis de antraciclinas (daunorribicina) en el tratamiento de inducción; a estos no se les realizó trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Se trabajó con el universo conformado por 53 pacientes que cumplieron los siguientes criterios de inclusión:



- Tener el diagnóstico de LMA no promielocítica de acuerdo a los criterios definidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS).
- Tener edades entre 18 y 59 años en el momento del diagnóstico.
- Haber realizado tratamiento de quimioterapia sin trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Se tuvieron en cuenta las variables: edad, alteraciones moleculares, aparición de recaídas, estado actual del paciente, tiempo para supervivencia global, tiempo para supervivencia libre de eventos y de enfermedad, y el tiempo de seguimiento, que fue de 12 meses.

Aspectos éticos

El estudio formó parte de un proyecto de investigación el cual se aprobó por el Comité de Ética para las Investigaciones del Instituto de Hematología e Inmunología. Se tuvieron en cuenta los criterios emanados de la Declaración de Helsinki. Como parte del proyecto se tuvo en cuenta el consentimiento informado a los pacientes, a quienes se les garantizó la confidencialidad de los datos obtenidos y su uso con fines exclusivos de investigación.

Procesamiento estadístico

El procesamiento de los datos se realizó mediante el empleo del programa SPSS versión 15.0 para Windows. El tiempo de supervivencia para la sobrevida global se calculó desde la fecha de diagnóstico hasta la fecha de muerte o de corte del estudio, para la sobrevida libre de evento desde la fecha de inicio del tratamiento hasta la de recaída o muerte y para la sobrevida libre de enfermedad desde la fecha de remisión hasta la de recaída o muerte. Para el análisis de la supervivencia se empleó el método de Kaplan-Meier, y la comparación de las curvas de supervivencia se realizó mediante la prueba de Breslow. Se consideraron significativos los valores de $p \leq 0,05$. Se determinaron los porcentajes de pacientes a los 12 meses de seguimiento.

Resultados

Se analizaron 53 pacientes, de los cuales 62,26 % (33) eran del sexo femenino y 37,73 % (20) del sexo masculino. Se distribuyeron por grupos de edades, predominó el grupo de 40-49 años (30,18 %) y el de 19 a 29 años (28,30 %).

En relación a las probabilidades de supervivencia global a los 12 meses por grupo de edades, (figura 1) fue mayor para los pacientes más jóvenes de 19 a 29 años con 59 % y más baja



para el grupo de 40 a 49 años con solo 21 %. Estas diferencias no resultaron estadísticamente significativas ($p > 0,05$).

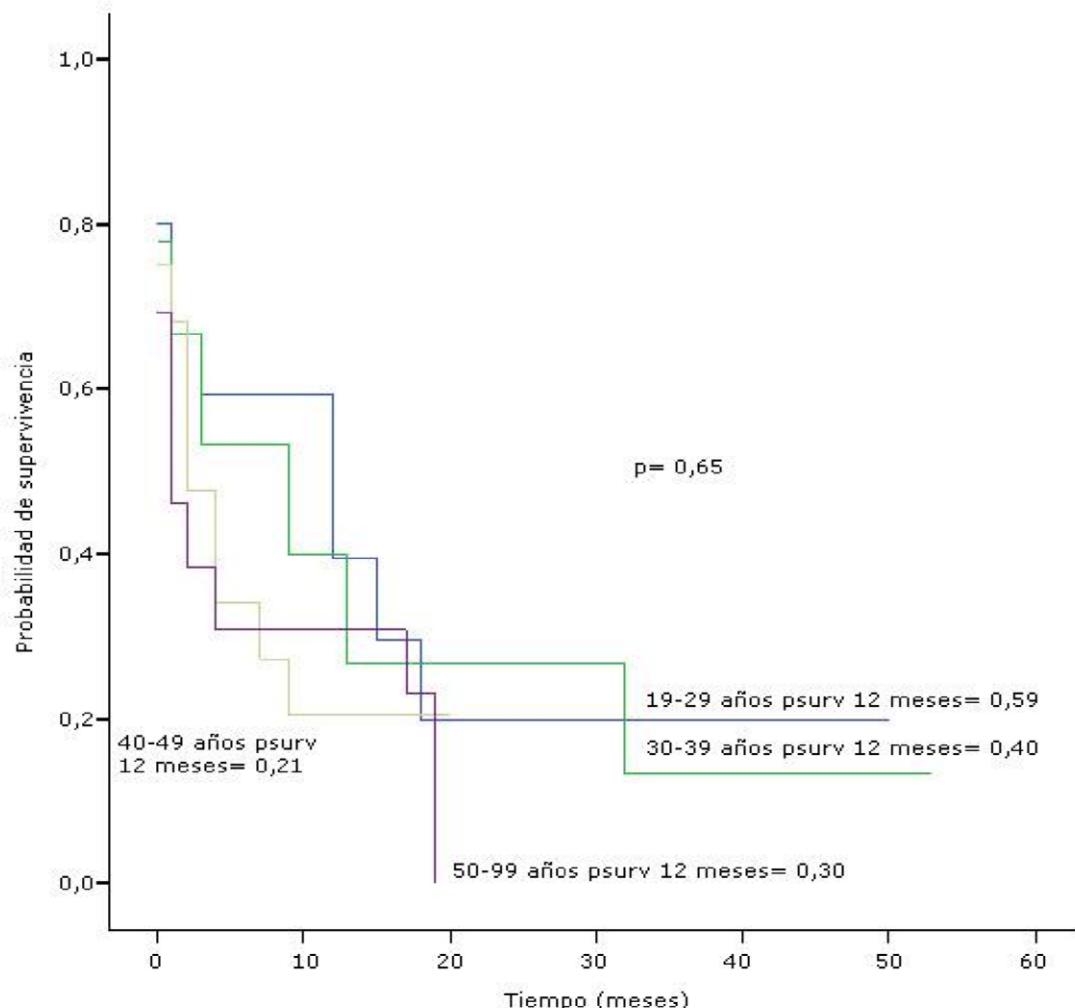


Fig. 1 - Supervivencia global de los pacientes con LMA por grupo de edades.

En cuanto a las probabilidades de supervivencia libre de evento a los 12 meses por grupo de edades (Figura 2) se observó que fue de 65 %. Resultó mayor para los pacientes adultos de los grupos de 19 a 29 años y de 30 a 39 años con 39 % y 40 %, respectivamente; no se encontraron diferencias significativas. Sin embargo, en el grupo de 40 a 49 años fue muy baja solo del 20 %. Estas diferencias no resultaron estadísticamente significativas ($p > 0,05$).

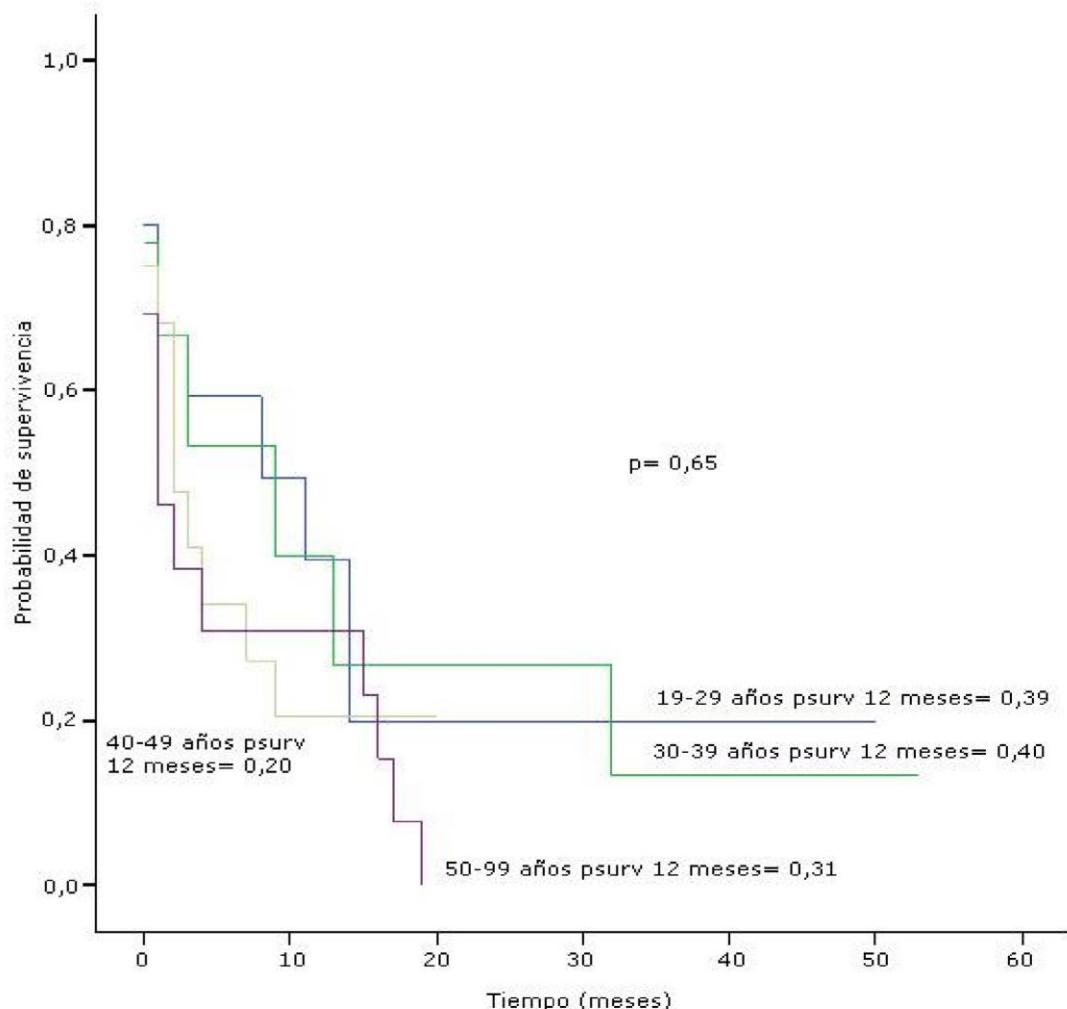


Fig. 2 - Supervivencia libre de evento de los pacientes con LMA por grupo de edades.

La probabilidad de supervivencia libre de enfermedad (Figura 3) es muy baja, solo con el 8 % de los casos, principalmente en el grupo de 50 a 59 años de edad.

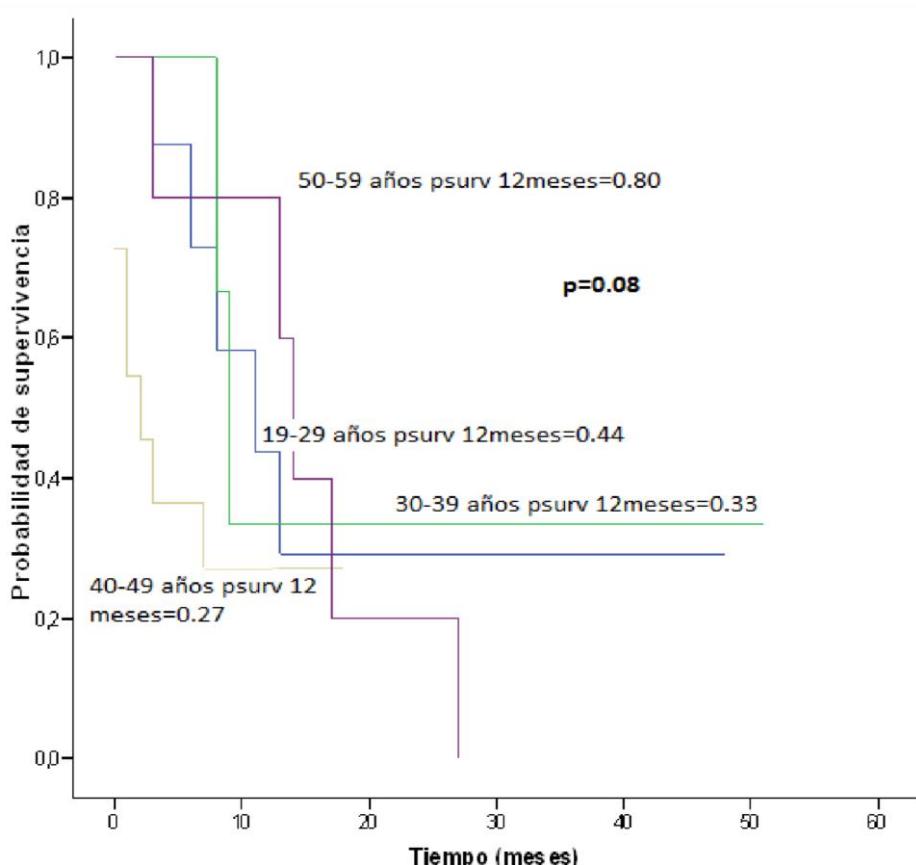


Fig. 3 - Supervivencia libre de enfermedad de los pacientes con LMA por grupo de edades.

La probabilidad de supervivencia libre de enfermedad a los 12 meses fue del 44 % en el grupo de 19-29 años y disminuyó en el de 40-49 hasta 27 %, no así en el grupo de 50-59 años que alcanzó el 80 %. Este último grupo durante el seguimiento tuvo un peor comportamiento, con una caída de la supervivencia a cero a los 27 meses; no obstante, estas diferencias no resultaron estadísticamente significativas ($p> 0,05$).

En relación con la supervivencia global relacionada con los genes de buen pronóstico, (Figura 4) se observó que a los 12 meses las probabilidades fueron mayores para los pacientes que tenían los genes NPM1 y AML1-ETO (41 % y 83 %, respectivamente), lo cual no resultó estadísticamente significativo ($p> 0,05$).

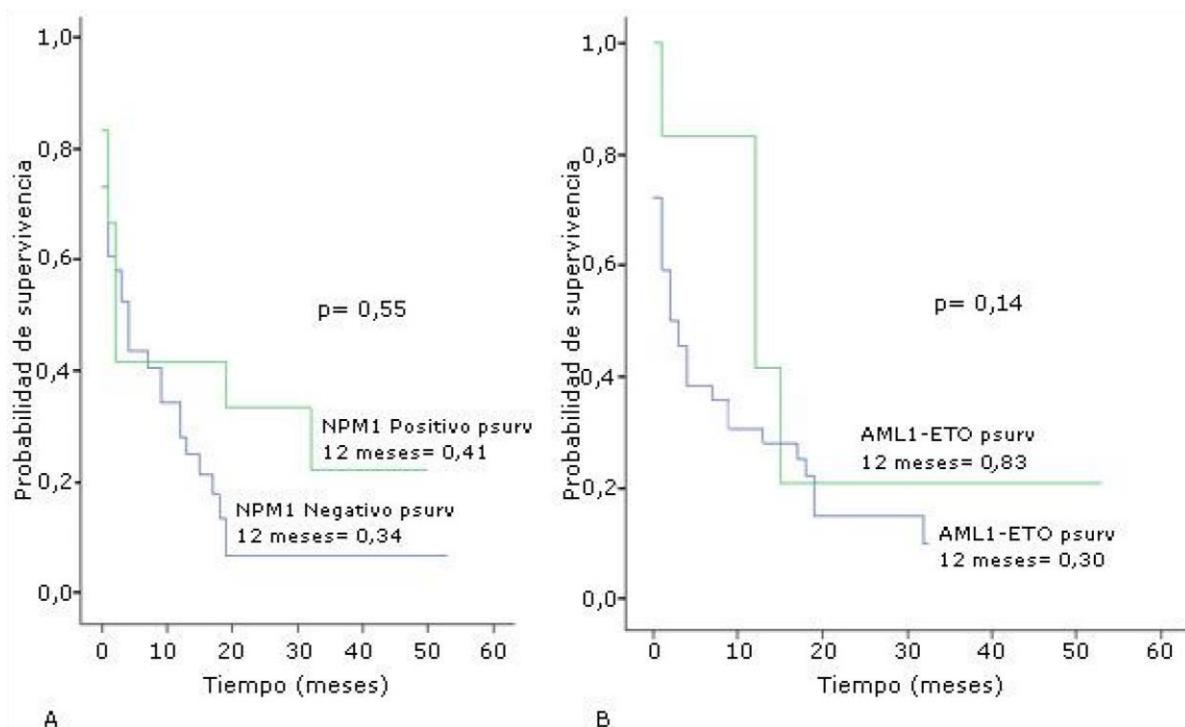


Fig. 4 - Supervivencia global de los pacientes relacionada con genes de buen pronóstico.

En la figura 5 se evidencia que la probabilidad de supervivencia global a los 12 meses relacionada con los genes de mal pronóstico, fue menor para los pacientes que tenían los genes FLT3 y BCR-ABL (18 % y 33 %, respectivamente), lo cual no resultó estadísticamente significativo ($p > 0,05$).

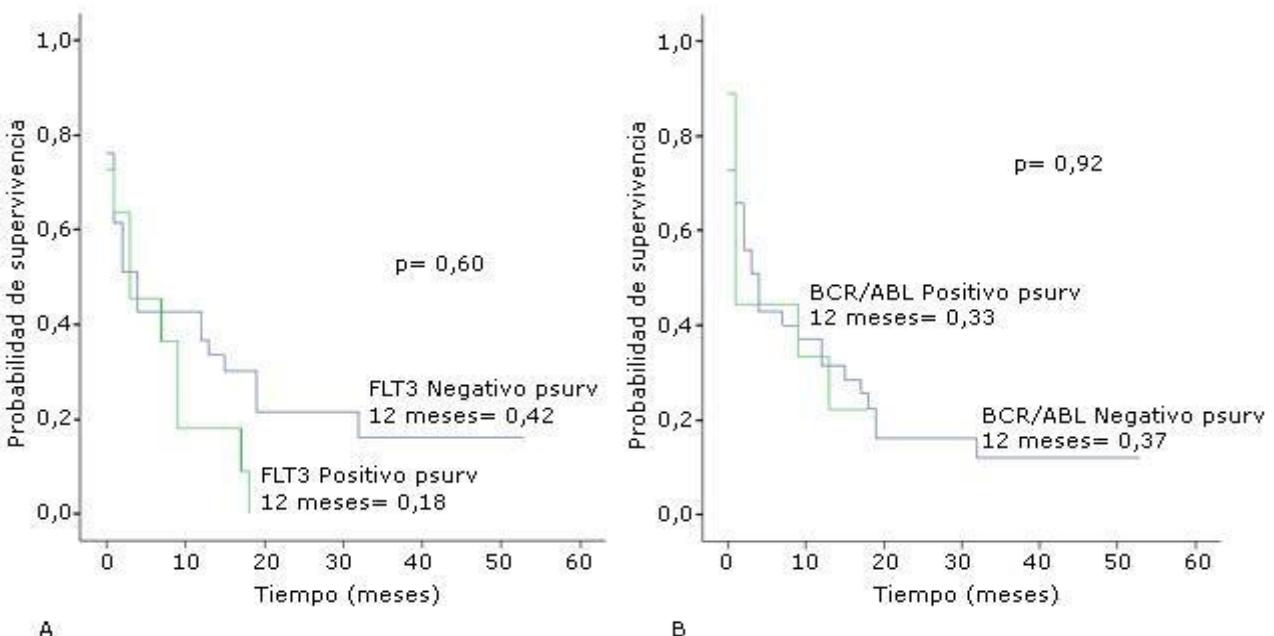


Fig. 5 - Supervivencia global de los pacientes relacionada con genes de pronóstico desfavorable.

Discusión

En la última década, aunque han mejorado los resultados del tratamiento de la LMA, estos continúan siendo modestos, y en la práctica la mayor parte de los pacientes fallecen ante una enfermedad que reaparece y progresiona después de una respuesta inicial o que resulta refractaria desde sus inicios a la quimioterapia. Por ello, las LMA implican un gran reto terapéutico dentro del campo de las hemopatías malignas.⁽⁵⁾

La inducción a la remisión hematológica es la primera fase del tratamiento de la LMA de diagnóstico reciente, y es esencial para prolongar la supervivencia global de los pacientes con la enfermedad. Ello constituye un desafío para la mayoría de los grupos dedicados al estudio y tratamiento de esta entidad.^(4,5)

De forma general, la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad en los pacientes con LMA es baja, si se tiene en cuenta que la mayoría mueren a causa de la enfermedad o con complicaciones relacionadas con el período de aplasia postratamiento, fundamentalmente: infecciones, hemorragias o toxicidades inducidas por las drogas utilizadas.^(5,8,9,10) La edad de presentación es uno de los principales factores a tener en cuenta a la hora de plantear una propuesta terapéutica, porque en la medida que aumenta esta, disminuye la supervivencia global, la sobrevida libre de eventos y la de enfermedad.^(8,9,10) Estos datos están relacionados con los resultados encontrados en la presente investigación, en la cual los grupos de edades más jóvenes tenían mayor probabilidad de supervivencia en el tiempo estimado que la de los grupos de edades mayores.

Dentro de los recientes avances que han permitido incrementar los índices de remisión completa, supervivencia global y supervivencia libre de eventos está la identificación de las alteraciones citogenéticas y los consecuentes reordenamientos moleculares. Esto permite clasificar a los pacientes en determinado riesgo, y correlacionar la probable respuesta al tratamiento, supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad, así como la probabilidad de recaídas de los pacientes.^(1,4,5)

La mayoría de las investigaciones publicadas señalan que los pacientes con mutaciones de NPM1 sin la FLT3-ITD tienen evolución favorable,⁽¹¹⁾ en los que se alcanzan tasas de respuesta completa en torno al 85 %, una supervivencia libre de enfermedad (entre el 50 y 60 %) y una supervivencia global (en torno al 50 %), cifras claramente superiores a las observadas en pacientes con mutaciones de NPM1 y FLT3-ITD.⁽¹¹⁾

La translocación t(8;21) (q22;q22) involucra el gen AML1, conocido también como RUNX1, que codifica CBF α y el gen ETO.⁽¹⁾ El transcripto de fusión AML1-ETO se detecta sistemáticamente en



pacientes de LMA con t(8;21).^(1,4) Este tipo de LMA se suele relacionar con una buena respuesta a la quimioterapia y con una tasa alta de remisión completa con extensa supervivencia a largo plazo cuando se administran altas dosis de citarabina en la fase de posremisión, como en los ensayos *Cancer and Leukemia Group B (CLB-9022 y CLB-8525)*.⁽¹²⁾ En la actual investigación se observó que fue mayor la supervivencia global para los pacientes que tenían los genes NPM1 y AML1-ETO, lo cual coincide con lo informado en la literatura.

Se notifica que los pacientes con mutaciones FLT3/ITD y, posiblemente, aquellos con mutaciones puntuales en FLT3, presentan un aumento de la tasa de recaída y una reducción de la supervivencia global.^(1,4,11,12) Se notifica que la tasa de remisión completa en los pacientes de LMA con mutación FLT3, por lo general no es diferente a la de aquellos de LMA con FLT3 sin mutación. Sin embargo, en la mayoría de los estudios clínicos que examinan este parámetro clínico se utilizaron los resultados de pacientes tratados con regímenes quimioterapéuticos intensivos y se dispone de algunos datos que indican que los regímenes convencionales “3+7” conducen a una tasa de remisión reducida en este grupo de pacientes.⁽¹³⁾

En un estudio del *German-Austrian Acute Myeloid Leukemia Study Group*, se examinaron datos de 872 pacientes de LMA con características citogenéticas normales, tratados con regímenes intensivos de inducción y posremisión durante un período de 11 años.^(13,14) El grupo de estudio encontró que los pacientes con una proteína α de fijación a CCAAT/potenciador (CEPBA) mutada o una mutación en NPM1 sin FLT3-ITD, tuvieron tasas más altas de RC, de SLE y SG (con una tasa de SG a los 4 años de 62 y 60 %, respectivamente) que otros pacientes de LMA con características citogenéticas normales (que presentaron tasas de SG entre 25 y 30 %).⁽¹⁴⁾ En los resultados obtenidos por el investigador los pacientes que presentaban la alteración del FLT3 presentaron valores más bajos de SG que los negativos para esta alteración molecular; lo cual se relaciona con lo publicado por otros autores considerando este gen de mal pronóstico y riesgo alto de recaída en los pacientes.

De igual manera, se informan bajas probabilidades de supervivencia para los pacientes con alteraciones moleculares relacionados con BCR/ABL.^(1,4,14) En el estudio también fue más baja la probabilidad de supervivencia para los pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide crónica que evolucionaron a una crisis blástica, la cual se transformó en una LMA y coincide con lo presentado en la literatura.

Se concluye que la probabilidad de supervivencia en los pacientes adultos menores de 60 años con LMA no promielocítica que recibieron tratamiento durante la inducción con altas



dosis de antraciclina (daunorrubicina), específicamente la supervivencia global, la supervivencia libre de eventos y de enfermedad no fueron estadísticamente significativa. La supervivencia global de los pacientes con alteraciones moleculares de pronóstico favorable fue mejor que los que tenían alteraciones moleculares de alto riesgo.

Con estos resultados también se observó que las altas dosis de antraciclinas (daunorrubicina) utilizadas no contribuyeron a prolongar la sobrevida de los pacientes con esta enfermedad. Es decir, los grupos de edades y las alteraciones genéticas no modifican la supervivencia de los pacientes con leucemias mieloide aguda no promielocítica tratados con dosis altas de antraciclinas.

Agradecimientos

A todos los médicos, residentes y especialistas en hematología, que contribuyeron a la atención de los pacientes adultos en el servicio de hospitalización y de consulta. A los pacientes, principales protagonistas de este trabajo y para los cuales están encaminados todos los esfuerzos.

Referencias bibliográficas

1. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016; 127(20):2391-405.
2. National Cancer Institute. Cancer Statistics. Epidemiology and End Results (SEER) Program of the National Cancer Institute. [acceso 26/01/2019] Disponible en: <http://seer.cancer.gov/csr>
3. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Acute Myeloid Leukemia Version 1.2017. February 24, 2017 [acceso 18/12/2019]. Disponible en: <https://www.nccn.org/patients/guidelines/content/PDF/aml-patient.pdf>
4. Papaemmanuil E, Gerstung M, Bullinger L, Gaidzik VI, Paschka P, Roberts ND, et al. Genomic Classification and Prognosis in Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2016;374(23):2209-21.



5. Castaigne S, Chevret S, Archimbaud E. Randomized comparison of double induction and timed-sequential induction to a “3+7” induction in adults with AML: long-term analysis of the Acute Leukemia French Association (ALFA) 9000 study. *Blood*. 2004;104:2467-74.
6. Döhner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Buchner T, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2017;129(4):424-47.
7. Fernandez HF, Sun Z, Yao X, Litzow MR, Luger SM, Paitetta EM, et al. Anthracycline Dose Intensification in Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med* 2009;361:1249–59. doi:10.1056/NEJMoa0904544
8. Li X, Xu S, Tan Y, Chen J. The effects of idarubicin versus other anthracyclines for induction therapy of patients with newly diagnosed leukaemia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015;6(CD010432). doi: 10.1002/14651858.CD010432.pub2 9. Hernández C, Núñez A, Rodríguez Y, Carnot J, Chávez R, Moya I. Primer caso de leucemia mieloide aguda tratado en Cuba con altas dosis de antraciclinas en la inducción. *Rev Cub Med*. 2012 Jun [acceso 18/12/2019];51(2):197-204. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003475232012000200011&lng=es.
10. Quintero Y, Hernández C, Romero A, Concepción Y, Macia I, Llerena D et al. Incorporación de las altas dosis de antracicicina en el tratamiento de la leucemia mieloide aguda del adulto. *Rev Cub Hematol Inmunol Hemoter*. 2019 [acceso 18/12/2019];35(1):[aprox. 0 p.]. Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/942>
11. Gong Q, Zhou L, Xu Sh, Li X, Zou Y, Chen J, et al. High Doses of Daunorubicin during Induction Therapy of Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Clinical Trials. *Blood*. 2016 Mar 24;127(12):1551-8. doi: 10.1182/blood-2015-07-657403.
12. Wang J, Yang YG, Zhou M, Xu JY, Zhang QG, Zhou RF, et al. Meta-analysis of randomised clinical trials comparing idarubicin + cytarabine with daunorubicin + cytarabine as the induction chemotherapy in patients with newly diagnosed acute myeloid leukaemia. *PLOS ONE*. 2013 Apr 5 [acceso 18/12/2019];8(4):e60699. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0060699>
13. Lee JH, Joo YD, Kim H, Bae SH, Kim MK, Zang DY, et al. A randomized trial comparing standard versus high-dose daunorubicin induction in patients with acute myeloid



leukemia. *Blood* 2011;118:3832-41. doi:10.1182/blood-2011-06-361410

14. Teuffel O, Leibundgut K, Lehrnbecher T, Alonzo TA, Beyene J, Sung L. Anthracyclines during induction therapy in acute myeloid leukaemia: a systematic review and metaanalysis. *Br J Haematol*. 2013;161:192-203. doi: 10.1111/bjh.12233

Conflictos de intereses Los

autores no declaran conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

- Yamilé Quintero Sierra: Hizo aportaciones importantes a la concepción del artículo, la redacción del borrador, la revisión crítica del contenido científico. Participó en la recogida de la información mediante las historias clínicas y en el análisis, discusión de los resultados y la aprobación final de la versión que va a publicarse. Confeccionó el proyecto de investigación y participó en el análisis y discusión de los resultados.
- Yusleidy Concepción Fernández: Realizó aportaciones importantes a la idea de concebir el artículo, revisión crítica del contenido científico y aprobación final de la versión que va a publicarse.
- Carlos Hernández Padrón: Efectuó aportaciones importantes a la idea de concebir el artículo, revisión crítica del contenido científico y aprobación final de la versión que va a publicarse.
- Adrián Romero González: Hizo aportaciones importantes a la idea de concebir el artículo, revisión crítica del contenido científico y aprobación final de la versión que va a publicarse.
- Ivis Macia Pérez: Realizó aportaciones importantes a la idea de concebir el artículo, revisión crítica del contenido científico y aprobación final de la versión que va a publicarse.
- Rosa María Lam: Hizo el análisis estadístico de la supervivencia y aprobación final de la versión que va a publicarse.

